

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-218321

⑪ Int. Cl.⁴A 61 K 31/71
// C 07 H 17/08

識別記号

ACJ

庁内整理番号

6664-4C
7252-4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)11月1日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 消化管収縮運動促進剤

⑮ 特 願 昭59-74360

⑯ 出 願 昭59(1984)4月13日

⑰ 発 明 者 伊 藤 漸 前橋市千代田町1の5の10

⑱ 発 明 者 大 村 智 東京都世田谷区瀬田5の12の7

⑲ 出 願 人 大 村 智 東京都世田谷区瀬田5の12の7

⑳ 出 願 人 伊 藤 漸 前橋市千代田町1の5の10

㉑ 代 理 人 弁理士 野波 俊次

Ito & Omura

Showa

Pub. Nov. 1, 1985

CAN 104:82047

明 細 書

1. 発明の名称

消化管収縮運動促進剤

2. 特許請求の範囲

エリスロマイシンまたは9-ジヒドロエリスロマイシンあるいはこれらの薬理学的に許容しおよび誘導体うる塩を有効成分とし、不活性担体または賦形剤と共存させてなる消化管収縮運動促進剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、ヒトおよび動物の消化管の収縮運動促進剤に関する。

消化管は、胃、十二指腸、小腸などからなり、口から摂取した食物の消化に重要な役割をになっている。この消化が円滑になされるためには消化管の収縮運動が必要である。健康人においては、自律神経系および消化管ホルモンが効果的に働き、食物摂取直後のみならず、従来、消化管の収縮運動はないものとされていた空腹時にも消化管の収縮が規則正しくなされている。この空腹時の運動は、胃、十二指腸、小腸と伝

達され、その運動により消化管の掃除をし、次の食物摂取にそなえるという大切な働きをしている(伊藤 漸, 遺伝, 33, 29, 1979)。

現代人は、社会で、家庭でストレスを受け、特に40代、50代の働きざかりの人間の消化管にかかわる病気が増大し、現代病の一つとして重要な社会問題となつている。このような人の中には、空腹感が少なく、消化管の収縮運動が正常人よりも極めて低いため、病的に体重が減少する人が多い。消化管収縮運動促進剤は、消化管の機能の低下した人に対し、正常な消化管運動を導くことにより健康体を維持させることが期待される。

空腹時の消化管の収縮運動促進物質として、モチリン(motilin)が知られている。この物質は、1966年J. C. Brownが豚の十二指腸粘膜から抽出した22個のアミノ酸からなるペプチド(J. C. Brown et al., 50, 333, 1966)であり、すでに化学合成もなされている(E. Wunsch et al., Z. Naturforsch., 28C, 235,

1973)。しかしながら、天然から抽出および化学合成による本物質の供給は満足すべきものでなく、多量供給は困難である。

本発明はエリスロマイシンおよび9-ジヒドロエリスロマイシンが強い消化管収縮運動促進活性をもつという知見に基いている。

本発明の目的は、効果が優れ、副作用が少なく、安価に供給できる消化管の収縮運動促進剤を提供することにある。

本発明による消化管収縮運動促進剤は、エリスロマイシンまたは9-ジヒドロエリスロマイシン、またはこれらの薬理学的に許容しうる塩および誘導体を有効成分とし、薬理学的に許容しうる担体または賦形剤と共存させてなるものである。

本発明化合物のエリスロマイシンおよび9-ジヒドロエリスロマイシンは公知の化合物であり、その製造法も公知である。エリスロマイシンは、Antibiotics & Chemotherapy, 2, 281 (1952) に記載されているように、放線菌が生産する抗生物質であり、特にグラム陽性細菌に

強い抗菌作用を示す低毒性の14員環マクロライド抗生物質であり、化学療法剤として用いられている。また、9-ジヒドロエリスロマイシンは、J. Am. Chem. Soc., 79, 6062 (1957) に記載されているようにエリスロマイシンの誘導体である。このように両化合物は抗菌活性をもつことは知られているが、しかし、両化合物が強い消化管収縮運動促進作用をもつことはまだ知られていない。

本発明に用いられる化合物は抗菌活性を有するが、抗菌活性と消化管収縮運動促進活性が直接の関係を有しないことは、たとえば9-ジヒドロエリスロマイシンより強い抗菌活性を示す16員環マクロライド抗生物質ロイコマイシン (T. Hata et al., J. Antibiotics, A6, 87, 1953)、ランカマイシン (E. Gäumann et al., Helv. Chim. Acta, 42, 601, 1960)、タイロシン (J. M. McGuire et al., Antibiotics & Chemotherapy, 11, 320, 1961)、アセチルスピラマイシン (S. Pinnert-Sindico et al.,

Antibiotics Ann. - 1954/55, 724)、ジョサマイシン (T. Osono et al., J. Antibiotics, A20, 174, 1967) および12員環マクロライド抗生物質メチマイシン (N. M. Domin et al., Antibiotics Ann. - 1953/54, 79) が消化管収縮運動促進作用を示さないことから明らかである。

本発明の消化管収縮運動促進剤はエリスロマイシン、9-ジヒドロエリスロマイシンまたはそれらの薬理学的に許容される塩および副成分を含む乳剤、水和剤、錠剤、水溶剤、粉剤、粒剤、カプセル剤、丸剤などの種々の形態に製剤化したものが使用できる。薬理学的に許容される塩^{および誘導体}としてはたとえばエチルコハク酸エステル、エチル炭酸エステル、グリコペプトン酸塩、ステアリン酸塩、プロピオン酸エステル、プロピオン酸エステルのラウリル硫酸塩、ラクトピオン酸塩があげられる。副成分としては一般に用いられる賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、分散剤、可塑剤などが用いられる。これらの副

成分の例としては、賦形剤として乳糖、ぶどう糖、白糖などが、崩壊剤としては、澱粉、アルギン酸ナトリウム、寒天末、カルボキシメチルセルローズカルシウムなどが、滑沢剤としてステアリン酸、マグネシウム、タルク、流動パラフィンなどが、結合剤としては、単シロップ、ゼラチン溶液、エタノール、ポリビニルアルコールなどが、分散剤としてメチルセルローズ、エチルセルローズ、セラックなどが、可塑剤としてグリセリン、澱粉などがあげられる。

製剤化の方法は、一般に医薬品の製造分野で行なわれている方法を用いることができる。

本発明の消化管収縮運動促進剤は、静脈内投与、経口投与、皮下投与などの化学療法剤として用いられる投与法で投与できるが、1日あたりの投与量の範囲は約0.1~10mg/Kg (静脈内投与) である。経口投与の量は一般にその5~10倍である。

消化管収縮運動測定法は次に示す方法で行なつた (伊藤新, 日本平滑筋学会雑誌, 13, 33,

1976)。

体重10～15Kgの雑種成犬をあらかじめ全身麻酔下に開腹し、胃体部、胃前庭部、十二指腸、空腸等の漿膜面にそれぞれの輪状筋の収縮運動が測定できる方向に、フォース・トランスジューサー (force transducer) を慢性縫着した。導線は背部から引出し、皮膚に固定しておく。実験はこうした手術から回復する約5日後から開始できるが、一般にこのようにして準備されたイヌは約6か月間は実験に供することができる。フォース・トランスジューサーの原理は、縫着した部分の消化管が収縮し、トランスジューサーの曲げの歪がかかると、その力に比例した波形をペン書きオシログラフ上に記録するのであり、本方法により収縮の性質と大きさを測定できる。

イヌは実験用ケージの中で飼育し、トランスジューサーの導線をポリグラフに接続すれば直ちに収縮波形を記録できる。消化管の収縮運動はその収縮パターンから食後の時期と空腹の時

期に二大別される。実験は空腹期で、胃に空腹期収縮のおきていない休止期に行なつた。すなわち、あらかじめ上大静脈内に留置したシリコンチューブを介し、約10秒かけて試料を注射した。

薬剤は生理食塩水にとかし、全量を10mlとし、約10秒かけてゆつくり静注した。

消化管収縮運動促進効果は下記の実験例に示されている。

実験例 1

前記の方法で消化管収縮運動測定用に準備したイヌにエリスロマイシン 1.0 mg/Kg を静脈内投与した。投与時 (第1図の矢印) の胃体部 (1)、胃前庭部 (2)、十二指腸 (3) および空腸上部 (4) の収縮反応を測定した結果を第1図に示す。極めて強い収縮力をもつ収縮運動が各部一斉に起こり、しだいに減衰していった。この反応の収縮力は正常状態で認められるイヌの消化管収縮運動のうちで最も強い収縮運動に匹敵する。

実験例 2

前記の方法で消化管収縮運動測定用に準備したイヌに、エリスロマイシンおよび9-ジヒドロエリスロマイシンをそれぞれ 0.2 mg/Kg 静脈内注射し (第2図の矢印)、胃前庭部 (5, 7) の収縮運動を測定した。積分計は一定の巾の間を上下するよう調節されており、単位時間の運動量はこの軌跡の長さ (モーターインデックス) として計算できる (第2図6, 8)。第2図に示すように薬剤投与後、胃前庭部の収縮が活発であることがわかる。

実験例 3

前記の方法で消化管収縮運動測定用に準備したイヌに、各種マクロライド抗生物質を静脈内に注射し、胃前庭部の収縮運動を測定した。第2図に示すように、モーターインデックスは運動量として計算できるので、エリスロマイシン 1.0 mg/Kg に対する胃前庭部の運動量を 1000 単位としたときの各種マクロライド抗生物質の活性は次通りであつた。

抗生物質名	投与量 (mg/Kg)	比較活性
エリスロマイシン	1.0	1000
9-ジヒドロエリスロマイシン	1.0	650
オレアンドマイシン	1.0	100
ピクロマイシン	1.0	15
メチマイシン	3.0	0
ロイコマイシン	30.0	0
ランカマイシン	2.0	0
タイロシン	25.0	0
プロタイロノライド	2.0	0
アセチルスピラマイシン	25.0	0
ジヨサマイシン	25.0	0

このようにエリスロマイシンおよび9-ジヒドロエリスロマイシンに強い収縮運動促進活性を認めた。

4. 図面の簡単な説明

第1図はイヌにエリスロマイシン 1.0 mg/Kg を静脈内投与したときの消化管収縮運動を示し、

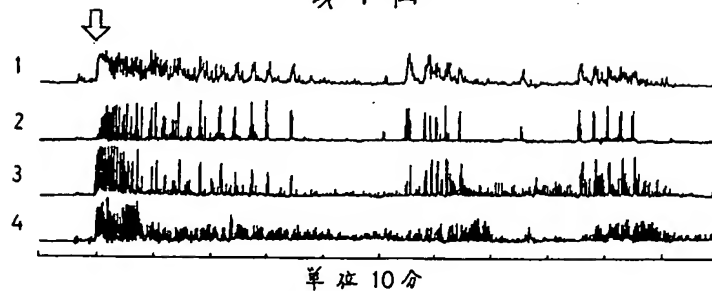
符号1は胃体部、2は胃前庭部、3は十二指腸、
4は空腸上部を表わす。

第2図はイヌにエリスロマイシンおよび9-
ジヒドロエリスロマイシン各0.2mg/Kgを静脈
内投与したときの胃前庭部の収縮運動を示し、
符号5および7はそれぞれエリスロマイシン投
与時の胃前庭部およびモーターインデックス、
6および8は9-ジヒドロエリスロマイシン投
与時のそれぞれ胃前庭部およびモーターインデ
ックスを表わす。

特許出願人 大 村 智
同 伊 藤 漸
代 理 人 弁理士 野 波 俊 次



第1図



第2図

